UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 - N° 46

CONTRIBUTION A L'ETUDE du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mardi 7 mai 1957

PAR

Jacques FARRANDO

Ancien externe des Hôpitaux de Bordeaux

né le 13 décembre 1931, à Moy-de-l'Aisne (Aisne)

Examinateurs de la Thèse : MM. PIECHAUD, Professeur, Président. FONTAN, Professeur. BROUSTET, Professeur. MORETTI, Professeur. — Juges

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1957

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543917_0055

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1957 - N° 46

CONTRIBUTION A L'ETUDE du traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mardi 7 mai 1957

PAR

Jacques FARRANDO

Ancien externe des Hôpitaux de Bordeaux

né le 13 décembre 1931, à Moy-de-l'Aisne (Aisne)

Examinateurs de la Thèse / Juges

MM. PIECHAUD, Professeur, Président.

FONTAN, Professeur.

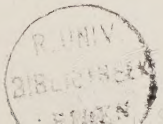
BROUSTET, Professeur.

MORETTI, Professeur.

BORDEAUX

UNION FRANÇAISE D'IMPRESSION
185, Cours de la Marne

1957



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE, G. PORTMANN

DOYEN : M. SIGALAS. — **ASSESSEUR** : M. TAYEAU

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. A MANDOUL, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS, BEAUVIEUX, CREYX, MAURIAC. BONNIN, GOLSE

PROFESSEURS

	MM.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	G. PORTMANN
Clinique chirurgicale	F. PAPIN
Zoologie et parasitologie.	R. SIGALAS
Clinique médicale et des maladies infectieuses	E. AUBERTIN
Clinique odonto-stomatologique	X. J. DUBECQ
Pharmacie	G. VITTE
Physiologie	R. FABRE
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	C. JOULIA
Clinique d'accouchements.	M. RIVIERE
Clinique médicale	R. de GRAILLY
Clinique des maladies des voies urinaires.	R. DARGET
Médecine légale et médecine du travail	P. DERVILLEE
Clinique médicale des maladies des enfants.	A. FONTAN
Hygiène et Clinique de la tuberculose	F. PIECHAUD
Physique médicale et pharmaceutique	C. PIFFAULT
Toxicologie et hygiène appliquée	R. CASTAGNOU
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	J. REBOUL

	MM.
Clinique chirurgicale	L. MASSE
Botanique et cryptogamie.	R. GIRARD
Chimie	P. MESNARD
Anatomie	R. DUFOUR
Clinique médicale	P. BROUSTET
Clinique gynécologique	J. MAGENDIE
Chimie biologique et médicale	F. TAYEAU
Anatomie générale et histologie	G. MAYER
Physique pharmac. (T.P.)	P. BLANQUET
Pathologie générale et expérimentale	R. SARIC
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	L. POUYANNE
Hydrologie thérapeut. et climatologie.	J.-J. DUBARRY
Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Bactériologie	MOUSTARDIER
Carcinologie	A. LACHAPELE
Clinique ophtalmologique.	E. BESSIERE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	H. LEGER
Matière médicale	MASQUELIER
Médecine et hygiène tropicales et Clinique des maladies exotiques	G. MORETTI

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. CAZAUX (Pharmacie, 3e section)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Anatomie	F. RIGAUD
Biochimie médicale	E. NEUZIL
Pathologie expérimentale	J. FAURE

	MM.
Pharmacie (2e section)	R. QUILICHINI
Histologie	R. STOLL
Anatomie	H. CABANIE
Physique médicale	J. DUHAMEL
Pharmacie (1re section)	P. ROMAIN

CHARGÉS DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

MM. J. MARQUEVIELLE (Biochimie médicale) ; J. BIRABEN (Anatomie pathologique)

AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Médecine générale	BERGOUIGNAN
Médecine générale	J. LANG-LEVY
Chirurgie générale	J. CHAVANNAZ
Pédiatrie et puériculture.	P. VERGER
Urologie	J. LANGE
Obstétrique	CHASTRUSSE
Médecine légale et médecine du travail	P. L'EPEE
Chirurgie générale	J. VILLAR
Chirurgie générale	R. TINGAUD
Chirurgie générale	DEPAULIS

	MM
Médecine générale	LAVIGNOLLE
Obstétrique	G. FAUGERE
Odonto-stomatologie	P. BENOIT
Médecine générale	MARTIN-DUPONT
Médecine générale	DAVID-CHAUSSE
Médecine générale	J. RIVIERE
Chirurgie générale	DARMAILLACQ
Ophtalmologie	L. CORCELLE
Oto-rhino-laryngologie	M. PORTMANN
Pneumo-phtisiologie	P. FREOUR
Neurologie et psychiatrie	M. BLANC

AGREGÉS LIBRES :

MM. LAUMONIER (Médecine opératoire) ; DESPONS (Oto-rhino-laryngologie).

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.
Obstétrique sociale	MAHON
Médecine opératoire	LAUMONIER
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Accouchements	CHASTRUSSE / FAUGERE
Puériculture	VERGER / PERY
Législation pharmaceutique	COUSTAU
Cryptogamie	LAUBIE
Organographie et physiologie végétale	TEMPERE
Chimie biologique	NIVET
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	VILLAR / CHAVANNAZ / TINGAUD / LAPORTE

	MM.
Zoologie pharmaceutique.	BAILENGER
Physiologie	Mme LINQUETTE
Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU
Phytopharmacie	CORTESI
Droit médical international	AUBY
Médecine légale	L'EPEE
Séméiologie médicale	J. RIVIERE
Séméiologie chirurgicale	DEPAULIS
Bactériologie	DULONG DE ROSNAY
Embryologie	STOLL
Pathologie médicale	BERGOUIGNAN / LENG-LEVY / LAVIGNOLLE

Le Secrétaire principal de la Faculté : GAYRAUD

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En témoignage de ma filiale affection.

A MES FRERES ET SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOS JUGES :

Hommages respectueux.

MONSIEUR LE PROFESSEUR G. MORETTI

Professeur de Médecine et Hygiène Tropicale
et Clinique des Maladies exotiques
Médecin des Hôpitaux
Médecin des Hôpitaux Maritimes
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-1945
Mérite de l'Afrique Noire
Chevalier de l'Etoile d'Anjouan

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BROUSTET

Professeur de Clinique Médicale
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. FONTAN

Professeur de Clinique Médicale des Maladies des Enfants
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur
Officier des Palmes Académiques
Commandeur du Nicham El Iftikhar

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. PIECHAUD

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur
Officier de l'Ordre de la Santé Publique
Croix de Guerre
Médaille des Epidémies
Officier des Palmes Académiques
Fellow in the American College of the Chest Physicians

Mon cher Maître,

Je vous remercie de l'accueil bienveillant que vous m'avez réservé dans votre service. Vous avez manifesté à mon égard une affectueuse attention et m'avez fait profiter de votre longue expérience.

En présidant mon Jury de Thèse, vous me faites un grand honneur.

Veuillez trouver dans les lignes qui suivent, le témoignage de ma profonde gratitude et de ma respectueuse admiration.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été effectué au Centre de Phtisiologie Xavier-Arnozan dans les services de M. le Professeur Piéchaud, MM. les Professeurs agrégés Laumonier et Fréour et M. le Docteur Tessier ; ils m'ont permis d'étudier les effets de la Cyclosérine chez leurs malades ; qu'ils trouvent ici un témoignage de ma profonde reconnaissance.

Mes remerciements s'adressent particulièrement au Docteur Tessier qui m'a inspiré le sujet de cette thèse et n'a cessé de me prodiguer ses conseils, ainsi qu'au Docteur Martre qui m'a aidé dans la réalisation de ce travail.

La Cyclosérine fut utilisée d'emblée en clinique étant donné les importants travaux à ce sujet de différents auteurs, américains surtout. Mais depuis lors, des recherches biologiques, encore en cours, ont été entreprises au Centre Xavier-Arnozan sous la direction du Docteur du Pasquier, chef du laboratoire de bactériologie, que je tiens à remercier pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée.

Je remercie enfin les Laboratoires Roche qui m'ont fait bénéficier de leur abondante documentation.

ETUDE BIOLOGIQUE

C'est en février 1955 que parurent en Amérique les premières publications concernant un nouvel antibiotique, la D4-amino-3-isoxazolidone. Depuis deux ans, les travaux ont été fort nombreux à ce sujet, et il n'est pas question pour nous d'entreprendre une analyse détaillée. Nous nous contenterons de rappeler les faits les plus intéressants et d'insister particulièrement sur les problèmes biologiques qui ont une application immédiate à la Clinique Humaine.

ETUDE PHYSICO-CHIMIQUE

En 1954 et 1955, les services de recherche de la Commercial Solvents Corporation, de la firme Lilly et de l'Institut Merck isolèrent de certains actinomycès une substance douée de propriétés antibiotiques manifestes. Appelée « Cyclosérine » ou « Séromycin », ou encore « Oxamycine », cette substance semble ne faire qu'un seul et même corps, et doit sans doute être rapprochée du composé PA 94 isolé à la même époque par Schull et Sardinas (1).

LA CYCLOSERINE *

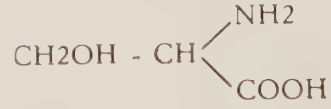
Elle a été extraite en 1955 d'une espèce nouvelle d'actinomycès « Streptomyces orchidaceus » par HARNED et KROPP LA BAW (2) des services de la Commercial Solvents Corporation. L'extraction a été possible par absorption de la culture mycélienne sur résines anioniques, élution dans de l'acide sulfurique dilué, et purification enfin par cristallisation d'un sel d'argent insoluble dans l'eau. L'acide libre est alors obtenu à partir de ce sel d'argent par dilution dans l'acide chlorhydrique et cristallisation du filtrat dans l'acétone-alcool.

Le corps ainsi obtenu est une poudre cristalline, blanchâtre ou légèrement jaunâtre, très hygroscopique, très soluble dans l'eau pour donner en solution à 10 % un pH 5,5 à 6,5. Le point de fusion est de 156° centigrade, le pouvoir rotatoire dans la soude 2N est de + 110 à + 114. Le poids moléculaire de ce corps est faible : 102.

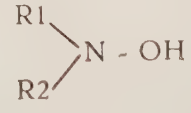
Sur le plan chimique, la « Cyclosérine » contient à la fois des fonctions acides et des fonctions basiques. C'est donc un corps amphotère, qui a les propriétés générales de certains amino-acides. On y trouve un groupe amine-primaire, qui donne une réaction positive avec la Ninhydrine.

La chromatographie sur papier a montré la présence d'un acide aminé, la D-Sérine, caractérisée par son RF, son pouvoir rotatoire et son absorption dans l'infra-rouge. On a pu isoler aussi de la « Cyclosérine » de l'hydroxylamine :

Sérine



Hydroxylamine

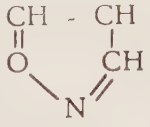


* La Cyclosérine en poudre pure nous a été aimablement fournie par les Laboratoires « Roche ».

La formule brute de la Cyclosérine correspond à C3 H5 N2 O2 Ag, et d'après HARNED et Coll. (2), la formule développée serait la suivante :

4-amino-3-isoxazolidone — 4-amino-2-isoxasol ne-3 ol

Cette formule rapproche la Cyclosérine d'un corps bien connu en chimie organique, l'isoxazole :



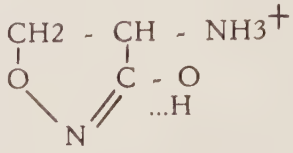
Parallèlement à ces travaux d'analyse chimique pure, JONES (3) mit au point une réaction de caractérisation tout à fait spécifique, fondée sur le fait que le nitroprussiate de soude en milieu alcalin se transforme en un nitropento-cyano-ferrate de sodium qui donne avec la Cyclosérine, en milieu acide, un complexe bleu intense dont le maximum d'absorption spectrophotométrique est situé à 625 mμ. Cette méthode est si précise qu'elle s'adapte au dosage en milieu biologique.

L'OXAMYCINE

A peu près en même temps que HARNED isolait la Cyclosérine de Streptomyces orchidaceus, les chercheurs de l'Institut Merck extrayaient d'une culture de « Streptomyces garypholus », une substance antibiotique qu'ils appelaient « Oxamycine ». HARRIS et Coll. (4) montrèrent que l'Oxamycine peut être extraite par absorption sur du charbon, et purifiée par

lyophilisation, à partir d'une culture aérobie submergée de l'actinomycès.

KUEHL et Coll. (5) en donnèrent la formule:



formule très voisine de celle de la Cyclosérine, et qui correspond à la 4 amino 2 isoxazoline 3 ol. STAMMER et Coll. (6) arrivèrent à en faire la synthèse à partir de la D L sérine.

Sur le plan chimique, la Cyclosérine et l'Oxamycine sont deux corps rigoureusement superposables. Leurs propriétés physiques (point de fusion, pouvoir rotatoire) sont les mêmes également. Enfin, au point de vue biologique, leur pouvoir antibiotique, leur pharmacologie présentent de telles ressemblances que les médecins n'ont pas tardé à les confondre.

Nous étudierons ces deux substances sans les séparer. Par ailleurs, le PA 94 isolé par SCHULL C.M. et Coll. (1) (7) à partir de « Streptomyces lavendulae », s'est révélé être exactement le même corps que la Cyclosérine.

PHARMACOLOGIE ET TOXICITE DE LA CYCLOSERINE

De nombreuses études ont eu pour but de doser la Cyclosérine dans les humeurs après administration du produit, et de déterminer ensuite le seuil de toxicité. Ce travail préliminaire est en effet capital et précède le plus souvent l'étude du pouvoir antibiotique proprement dit. Les travaux les plus importants furent ceux de ANDERSON et Coll. (8), de CONZELMANN (9) et accessoirement de STEENKEN et WOLINSKY (10),

et de RENZETTI (11). Nous nous référerons à ces travaux dans ce qui va suivre.

1. - Absorption et excrétion de la Cyclosérine.

Grâce à son poids moléculaire très faible, la Cyclosérine est un des antibiotiques les plus facilement diffusibles dans l'organisme. Son absorption est plus rapide par voie parentérale que par voie orale, mais les concentrations sanguines sont sensiblement les mêmes quel que soit le mode d'administration.

a) *Chez l'animal.*

Chez le rat, par exemple, une dose orale de 100 mgr. par kilogramme de poids corporel donne les concentrations sanguines et lymphatiques suivantes :

	Sang	Lymphe
1re heure	92 gamma/ml	146 gamma/ml
2e heure	61 gamma/ml	82 gamma/ml

Chez le lapin, une injection intraveineuse de 50 mgr./kg donne des taux sanguins de l'ordre de 80 gamma/ml après 1 heure 1/2 qui se maintiennent au-dessus de 50 gamma/ml pendant 2 heures, et au-dessus de 25 gamma/ml pendant 4 à 6 heures. Si cette dose de 50 mgr. est répétée trois fois de suite, le taux sanguin atteint 200 gamma/ml dès la première demi-heure et se maintient au-dessus de 100 gamma/ml pendant 6 heures, et au-dessus de 50 gamma/ml pendant 10 heures.

Ces chiffres sont considérables ; on peut remarquer tout de suite que les taux lymphatiques sont en général plus élevés

encore que les taux sanguins. D'autre part, tous les liquides organiques sont rapidement atteints par l'antibiotique, et les taux y sont très voisins des taux plasmatiques (liquide amniotique, sang fœtal, bile, crachats, divers tissus).

Au cours des traitements de longue durée, ANDERSON a montré que les taux sanguins chez le singe étaient extrêmement stables et directement proportionnels à la dose ingérée :

100 gamma/ml plasma pour une dose de 100 mgr/kg,
300 gamma/ml plasma pour une dose de 300 mgr/kg.

L'excrétion urinaire étudiée chez le chien montre qu'après une injection intraveineuse de 50 mgr/kg, 70 à 80 % de la Cyclosérine sont éliminés dans les urines à la fin de la 6e heure. Après ingestion de la même dose, l'excrétion débute dès la 1re heure, 60 % sont éliminés à la fin de la 6e heure. Chez le singe, CONZELMANN a montré que 43 % d'une dose intramusculaire étaient excrétés dans les urines en 72 heures, et les quantités de Cyclosérine étaient encore largement mesurables dans l'urine après ce laps de temps. Si le produit est administré par voie orale, l'excrétion est à la fois plus lente et plus incomplète. Il est très important de noter qu'à l'encontre de ce que l'on observe pour la plupart des antibiotiques, la Cyclosérine garde à peu près intact son pouvoir bactériostatique au cours de l'excrétion rénale, ce qui est sans doute à l'origine de son remarquable effet dans le traitement des infections urinaires.

b) *Chez l'homme.*

Les résultats établis chez l'animal ont été d'une façon générale confirmés par l'expérimentation chez l'homme. Outre les travaux de RENZETTI et de STEENKEN, déjà cités, il faut faire une place à part à deux belles études de NAIR, EPSTEIN et Coll. d'une part (12), et de WELCH et Coll. (13), d'autre part.

1° - L'absorption de la Cyclosérine est rapide, soit par voie digestive, soit par voie parentérale. On retrouve le produit

dans le plasma dès la 1re heure et les concentrations obtenues sont alors les suivantes :

Dose journalière	Chiffres plassmatiques moyens	Chiffres extrêmes
0,5 gr.....	16,5 gamma/ml	6,0 - 26
1,0 gr.....	15,3 gamma/ml	6,0 - 38
1,5 gr.....	28,5 gamma/ml	9,7 - 52

D'après Nair et Coll. (12)

Vers la 4e heure, les taux sont voisins de 150 gamma/ml pour une dose de 1 gr, de 125 gamma/ml pour 750 mgr, de 60 gamma pour 500 mgr, de 25 à 30 gamma/ml pour 250 mgr.

Ces concentrations sanguines se maintiennent ensuite pendant plusieurs heures à des taux allant de 50 à 150 gamma/ml selon la prise, et ne commencent à baisser sérieusement que vers la 12e heure. Ces taux sont parmi les plus élevés que l'on soit susceptible d'obtenir avec les antibiotiques, et il faut remarquer qu'ils sont obtenus ici après administration par voie buccale.

2° - La diffusion de l'antibiotique est excellente et rapide ; elle a été étudiée par Welch et Coll. (13) dans le liquide céphalo-rachidien et le liquide pleural, et par Nair et Coll. (12) dans la bile, les crachats, les liquides d'épanchement. Dans le L.C.R. en particulier, le taux obtenu est de 80 % du taux plasmatique.

3° - L'excrétion urinaire commence rapidement pour atteindre son maximum vers la 8e heure, où elle est alors de 60 à 200 gamma/ml selon la dose ingérée. Elle se poursuit longtemps. Au bout de 48 heures, elle est encore de 20 à 80 gamma/ml, et après trois jours des taux significatifs sont encore décelés dans l'urine.

Le cycle de la Cyclosérine dans l'organisme présente de multiples qualités thérapeutiques :

— Absorption facile par toutes les voies.
— Diffusion rapide et presque complète dans tout l'organisme.
— Persistance pendant 12 heures au moins de taux valables.
— Enfin, excrétion lente et prolongée d'un corps qui n'a rien perdu de ses capacités antibiotiques.

2. - Toxicité.

Chez l'animal de laboratoire, la toxicité de la Cyclosérine est faible.

a) *Toxicité aiguë.*

Chez le chien anesthésié, une dose intraveineuse de 50 mgr/kg ne provoque aucun désordre majeur, si ce n'est une légère et passagère chute de la tension artérielle. Il n'y a aucun effet antihistaminique, ni diurétique.

D'après ANDERSON, la DL 50, par voie intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée ou orale, est donnée par le tableau suivant :

Animal	Voie	Dose léthale 50 %
Souris	I.V.	1,81 gr./kg.
	I.P.	2,87 »
	S.C.	2,80 »
	Orale	3,29 »
Rat	S.C.	> 3 »
	Orale	> 5 »
Cobaye	S.C.	> 1 »
	Orale	> 2 »
Chien	Orale	> 2 »

De ce tableau, il résulte que le cobaye est l'animal le plus sensible, mais que de toute façon, il existe une marge de sécurité énorme entre la DL 50 et les quantités habituellement utilisées, qui sont de 10 à 50 fois plus faibles.

b) *Toxicité chronique.*

La toxicité chronique est encore plus intéressante à étudier, car elle se rapproche des conditions d'utilisation thérapeutique. Chez les animaux les plus divers (rat, chat, chien, singe), on n'observe jamais de troubles majeurs. Pour des doses allant de 50 à 200 mgr par kg de poids, le fait le plus marqué fut une perte de l'appétit avec baisse du poids, phénomène d'ailleurs parfaitement réversible. Après sacrifice des animaux en expérience, on ne remarque jamais de lésions microscopiques des organes, en particulier aucune atteinte rénale ou hépatique, et surtout aucun trouble des organes hématopoiétiques, sauf, rarement, une discrète crise réticulocytaire chez le singe.

Pour conclure ce paragraphe consacré à la pharmacologie de la Cyclosérine, on peut observer que ce nouvel antibiotique possède des propriétés tout à fait particulières d'atoxicité et de diffusibilité. Nous verrons que chez l'homme malheureusement, la toxicité du produit semble beaucoup plus importante, en particulier vis-à-vis du système nerveux, pour des raisons que l'on s'explique encore très mal.

EXPERIMENTATIONS SUR LE POUVOIR ANTIBIOTIQUE DE LA CYCLOSERINE

I. - Action de la Cyclosérine sur les germes banaux.

La Cyclosérine est active pratiquement sur toutes les bactéries connues. Nous serons très bref à ce sujet et nous nous contenterons de résumer dans un tableau, d'après WELCH et

Coll. (13) et Cuckler et Coll. (14), la sensibilité des bactéries les plus courantes, par comparaison avec la sensibilité à d'autres antibiotiques.

Germe	Cyclosérine	Oxamycine	Pénicilline	Streptomycine	Auréomycine
Streptocoque hémolytique . .	50 100 125 250				
Staphylocoque doré	50 100	50 125	0,039 0,019	25 6,25	0,39 50
Pneumocoque	6,25 50 125	50	0,019	50	0,39
B. diphtérique . .	62,5	50	0,312	12,5	0,39
Esch. coli.	100	100	25	100	1,56
Shisella	100	100	12,5	12,5	1,56
Friedlander	100 200 500	200	25	3,1	1,56
Salmonella	50 100	100 200 400	12,5 0,625 25	100 6,24 12,5	3,12 0,78 1,56
Pyocyanique	100 200 1000	400		30	30
Proteus	125 250 500	400	25	50	50

N.-B. — Les sensibilités sont indiquées en gamma/ml.

Deux remarques s'imposent à la lecture de ce tableau :

1° La Cyclosérine ne possède pas d'action élective vis-à-vis d'un groupe microbien déterminé, comme c'est le cas pour la plupart des antibiotiques, mis à part les tétracyclines.

2° La Cyclosérine est manifestement peu active, en comparaison des autres agents antimicrobiens. Les doses moyennes actives s'échelonnent entre 25 et 200 ou même 400 gamma/ml, et paraissent donc très largement supérieures aux concentrations que l'on peut atteindre dans le sang.

Et pourtant, in vivo, la Cyclosérine est remarquablement active contre l'infection expérimentale, plus même que la plupart des autres antibiotiques, comme en fait foi le tableau ci-dessous emprunté à Cuckler et Coll. (14).

	Dose active sur l'infection expérimentale			
	Voie orale		Voie sous-cutanée	
	Oxa-mycine	Auréo-mycine	Oxa-mycine	Auréo-mycine
Staphylocoque doré	1,1	1,4	0,75	0,12
Salmonella Schottmüller..	5,2	7,4	5,2	0,62
Klebsiella pneumoniae ..	2,2	2,4	2,5	0,15

Par ailleurs, l'Oxamycine (ou Cyclosérine) est douée, in vivo, d'une remarquable action synergique avec d'autres antibiotiques, en particulier la Streptomycine et le groupe des tétracyclines.

II. - Action de la Cyclosérine sur le bacille tuberculeux.

A. — In vitro

Nous nous appuierons pour cette étude sur les observations de Barclay et Russe (15), de Cummings, Patnode et Hudgins (16), de Wolinsky (10) et de Cuckler et Coll. (14). Nous essaierons ensuite de dégager de la masse des faits déjà acquis quelques notions théoriques intéressantes.

a) *Méthodes utilisées.*

La Cyclosérine est très instable à la chaleur et en solution neutre ou acide (2), il faut donc la stériliser par filtration et l'utiliser diluée dans un tampon, en général pH 8.

D'autre part, un long séjour à l'étuve à 37° fait baisser le pouvoir antibiotique de la drogue, d'où des imprécisions dans l'appréciation du pouvoir antibiotique.

Les milieux utilisés sont éminemment variables :

— milieux solides à l'œuf,

— milieux liquides surtout au Tween Albumine, type Dubos, au plasma, type Youmans.

b) *Résultats.*

Les souches testées furent très variées :

— Souches humaines virulentes,

— Souches de collection virulentes,

— Bacilles paratuberculeux,

— Bacilles tuberculeux animaux,

— Souches résistantes à d'autres antibiotiques.

Les résultats, malgré la diversité des méthodes employées, sont comparables : les mycobactéries sont, in vitro, très sensi-

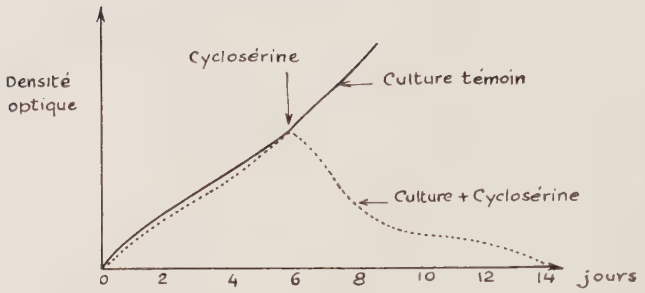
bles à la Cyclosérine. En milieu liquide, la sensibilité varie suivant les souches de 5 à 10 gamma/ml pour les souches pathogènes, et atteint parfois 20 gamma/ml pour des paratuberculeux (myc. phléi). Toutes les souches sont sensibles, même celles qui sont fortement résistantes à d'autres antibiotiques.

Renzetti et Coll. (11) ont bien mis l'accent sur des facteurs de variation de cette sensibilité : l'importance de l'Inoculum est grande, la résistance passant du simple au quadruple si l'on augmente la quantité de bacilles mis en culture. Dans les milieux solides, la sensibilité est un peu plus faible, allant de 10 à 20 gamma/ml.

Quelques remarques peuvent être faites concernant des points particuliers.

1° La Cyclosérine est essentiellement un antibiotique bactériostatique. La croissance des germes est inhibée, mais les bacilles restants sont parfaitement capables de « repartir » après repiquage. Cette action bactériostatique est immédiate, et commence à s'exercer le jour même de l'introduction de la drogue dans le milieu. Hugkins et Coll. (17), l'ont bien montré. A des doses très élevées (200 gamma/ml), la Cyclosérine devient bactériolytique (Steenken et Wolinsky) (10).

Cependant Cummings et Barclay ont montré que même à des doses faibles, la Cyclosérine avait une action de désintégration sur le bacille de Koch en culture : si à une culture en milieu liquide on ajoute vers le 4e jour de la Cyclosérine, non seulement la pousse s'arrête, mais la turbidité du milieu décroît. Les B.K. qui résistent à cette lyse perdent en partie leur acido-résistance et leur structure granulaire.



D'après Cummings (16)

2° Action inhibitrice de différentes substances.

Sutton et Stanfield (18) ont montré que la « mycobactine », facteur de croissance de myc. phléi retardait et empêchait en partie l'action de la Cyclosérine sur le bacille. Leurs expériences en milieu de Dorset ont montré que :

— en présence de 5 gamma de mycobactine, 2 gamma de Cyclosérine sont inhibiteurs ;

— en présence de 50 gamma de mycobactine, 20 gamma de Cyclosérine sont inhibiteurs.

Les auteurs expliquent ce fait par le principe bien connu des analogies structurales : en effet, la mycobactine contient un cycle oxazole, très voisin du cycle isoxazole de la Cyclosérine.

Cummings et Coll. (16), ont constaté que comme pour beaucoup d'autres antibiotiques, l'adjonction au milieu de culture de certaines protéines avait un effet inhibiteur assez marqué sur la Cyclosérine. Si l'on ajoute 10 % de sérum de cheval, la dose inhibitrice passe de 5 à 25 gamma. Le sérum humain et le sérum de cobaye ont un effet analogue.

Ces faits rejoignent les constatations que Martin-Dupont avait faites à propos de la mycoïne C (19). Elles nous sem-

blent du plus haut intérêt, et nous poursuivons actuellement des études pour identifier la fraction protéique responsable de cette inhibition.

3° Les associations d'autres antibiotiques avec la Cyclosérine.

D'après BARCLAY, les doses sous-bactériostatiques de Cyclosérine n'ont pas d'action synergique avec le P.A.S. Il existe par contre, une synergie nette avec la streptomycine et l'isoniazide : l'action inhibitrice du mélange est plus rapide et surtout plus prolongée. Mais cette synergie d'action est loin d'être aussi spectaculaire que celle que nous avons rencontrée entre la Cyclosérine et la tétracycline sur les germes banaux.

4° La question de la « Cyclosérino-résistance » acquise in vitro.

La plupart des auteurs n'ont pas observé ce phénomène. Pourtant, d'après STEENKEN, il est très facile de provoquer par passages successifs une augmentation de la résistance du B.K. à la Cyclosérine. Elle passe de 1,5 à 6,5 gamma/ml après six passages, et atteint 25 gamma/ml au 13e passage.

B. - ACTION DE LA CYCLOSÉRINE SUR LA TUBERCULOSE EXPÉRIMENTALE

La Cyclosérine possède donc, in vitro, une indéniable action antituberculeuse. Il fallait s'attendre à ce qu'elle soit également très active in vivo. En fait, les premières observations ont montré qu'il n'en était rien.

Quelle que fut la voie d'introduction et la dose administrée, les chercheurs ont été unanimes à déclarer que la Cyclosérine était incapable de protéger l'animal contre l'infection tubercu-

leuse. Ce fait est si paradoxal qu'il nécessite une étude un peu plus approfondie.

Les premiers travaux portèrent sur la tuberculose expérimentale du lapin, du cobaye et de la souris. CUCKLER, WELCH, MULINOS (20), STEENKEN et WOLINSKY, PATNODE et Coll. (21) ne trouvèrent qu'un effet thérapeutique extrêmement faible, et cela pour des doses considérables de Cyclosérine. GERNEZ-RIEUX et TACQUET (22) ne trouvent d'action nette chez le lapin que pour des doses orales de 100 mgr par jour. Ce manque d'activité était d'autant plus surprenant que les concentrations sanguines étaient en général élevées.

CONZELMANN (9), par contre, chez le singe, RALEIGH et Coll. (23) chez le rat, trouvèrent un effet sinon excellent, du moins tout à fait net dans l'infection expérimentale de ces animaux.

PATNODE et CUMMINGS (24), puis KARLSON (25) revinrent ensuite sur leurs premières constatations, et mirent en évidence une action significative de la drogue sur la tuberculose expérimentale du cobaye, d'autant plus marquée que la quantité d'antibiotique était plus grande.

Si la dose de 37,5 mgr/kg/jour ne provoque que des améliorations histologiquement décelables, la dose de 150 mgr/kg jour a un effet protecteur indéniable, et ne laisse persister dans les poumons que des lésions minimes.

Il semble donc que ce « paradoxe antibiotique » que constituait la Cyclosérine au tout début de son apparition, soit en train de s'atténuer ou du moins de s'expliquer en partie. Il est vraisemblable que la Cyclosérine n'a pas la même action antibiotique chez tous les animaux, de même qu'elle n'a pas le même pouvoir toxique. Nous avons vu plus haut que certain sérum avait un pouvoir inhibiteur marqué vis-à-vis de la Cyclosérine. Il ne paraît pas que le cobaye soit l'animal de choix pour étudier l'action de la Cyclosérine.

ETUDE CLINIQUE

Notre étude porte sur un ensemble de 79 malades. La Cyclosérine fut prescrite au début de notre expérimentation chez ceux qui ne bénéficiaient plus des autres thérapeutiques ; pour la plupart, elles étaient devenues totalement inefficaces, pour certains, elles étaient l'objet d'une intolérance marquée. Ceci explique que la grande majorité des cas de notre statistique se rapporte à des malades chroniques porteurs de lésions ulcéro-caséeuses étendues, souvent bilatérales. Ultérieurement, encouragés par les résultats indubitables obtenus, nos indications se sont élargies, et la Cyclosérine fut administrée d'emblée ; malheureusement, la durée du traitement est encore courte, et peu de ces malades figurent dans cette étude.

Nous n'avons retenu dans notre statistique que les malades ayant reçu un traitement jugé suffisant. Nous avons donc éliminé les sujets chez lesquels la cure antibiotique a été suspendue, soit pour départ prématuré sans accord médical, soit pour intolérance malgré l'apport d'une médication adjuvante. Il s'agit là de 8 malades que nous retrouverons d'ailleurs au chapitre concernant la toxicité de la drogue. Le groupe restant de 71 malades a été démembré en quatre catégories, et seules les circonstances et raisons d'administration de la Cyclosérine ont guidé notre classification, sans tenir compte des différentes formes anatomo-radiologiques.

La première catégorie comprend les malades qui ont épuisé le bénéfice des autres antibiotiques. Ces malades, gravement atteints, sont porteurs de lésions bilatérales : au sein d'un important processus fibreux ancien siègent des lésions ulcératives extensives, témoins de l'activité tuberculeuse actuelle. Il s'agit donc là de phtisiques confirmés, irréversibles, s'aggravant inexorablement par étapes successives plus ou moins rapprochées. C'est à l'occasion d'une de ces poussées que n'enrayaient plus les traitements chimiothérapiques classiques, que la Cyclosérine fut prescrite.

Dans la deuxième catégorie entrent les malades chez qui les divers antibiotiques antibacillaires ont donné des résultats incomplets, soit que l'état général demeurât précaire, soit que les images radiologiques fussent inchangées, soit enfin que leur expectoration restât bacillifère. C'est alors que la Cyclosérine fut administrée ; en essayant de modifier ce statu quo, elle a joué un rôle de relais thérapeutique. A l'intérieur même de cette classe, nous avons cru bon de faire certaines distinctions anatomo-radiologiques. Dans un premier groupe, nous retrouvons des formes ulcéro-caséeuses, dans un second des formes infiltratives hétérogènes ou non ; il faut dégager en troisième lieu le cas d'une malade porteuse d'un tuberculome complexe.

La troisième catégorie comprend les malades traités d'emblée par la Cyclosérine pour une rechute ou une récidive tuberculeuse. Ce sont là nos indications les plus récentes ; et si dans ce rapport cette catégorie est la moins importante, elle tend à s'amplifier de jour en jour dans nos services.

La quatrième catégorie enfin comprend des malades chirurgicaux. La Cyclosérine a représenté chez les uns un traitement préparatoire à l'intervention, chez les autres, un traitement d'une poussée évolutive post-opératoire.

Nous allons étudier maintenant les résultats que nous avons obtenus dans chaque catégorie, en tenant compte des trois critères, clinique, bactériologique et radiologique.

TUBERCULOSES PULMONAIRES GRAVES AYANT EPUISE LE BENEFICE DES AUTRES ANTIBIOTIQUES

(Première catégorie)

Voici le rapport de quelques observations illustrant ce groupe de malades :

OBSERVATION 1

Bé..., 30 ans. Le début de sa tuberculose remonte à 1944. De 1950 à 1954, il présente des poussées évolutives successives traitées par une chimiothérapie associée.

En juillet 1954, il entre au Sanatorium Xavier-Arnozan dans le Service du Professeur PIECHAUD; il est porteur de lésions ulcéro-caséeuses des deux sommets. P.A.S., isoniazide, streptomycine sont administrés en cures intermittentes et en associations variées jusqu'en juillet 1956. Le malade reste bacillifère, l'état général est toujours médiocre, la toux ramène quotidiennement un crachat purulent. La radiographie peu modifiée malgré deux ans de traitement, individualise à droite trois volumineuses cavités du sommet avec dilatations sous-cavitaires, à gauche plusieurs petites spélonques dans différents plans de coupe du sommet au sein d'une infiltration. La Cyclosérine est prescrite seule à raison de 1 gr. par jour.

Au bout de trois semaines, l'expectoration bacillifère depuis deux ans est négativée. Aujourd'hui, l'état général est satisfaisant et le malade n'expectore plus que quelques crachats muqueux. Les examens radiographiques montrent une détersion et une diminution des petites cavités gauches, mais les volumineuses spélonques de l'apex droit persistent toujours sans grande réduction de volume.

OBSERVATION 2

Le..., 49 ans, est asthmatique depuis plus de quinze ans. Une hémoptysie en 1939 fait découvrir sa tuberculose. Depuis cette date, il a fait de nombreuses poussées évolutives très hémoptoï-

OBSERVATION 2

Fig. 1

Fig. 2

santes, entraînant des séjours en sanatoria en 1943, 1948, 1954-55 et reçoit à cette occasion d'importantes doses d'antibiotiques; l'isoniazide a été écarté vu son état congestif. En octobre 1956, il entre dans le service du Docteur TESSIER pour une nouvelle hémoptysie. Le malade est très fatigué, dyspnéique, sa température irrégulière oscille entre 38° et 39°; il tousse fréquemment et son expectoration abondante et purulente ramène de nombreux bacilles à l'examen direct. La vitesse de sédimentation est de 50-112. Les examens radiographiques et tomographiques montrent des nodules denses à droite, témoins de l'ancienneté de la bacillose, et, à gauche, une volumineuse cavité couchée de l'apex avec petites cavités sous-jacentes (fig. 1), et une importante cavité du segment de Fowler. La Cyclosérine est administrée à la dose de 1 gr. quotidiennement comme seul traitement.

Rapidement, sous l'effet du traitement, son état général s'améliore, sa température revient à la normale, sa toux diminue, sa dyspnée s'atténue. A l'heure actuelle, un appétit excellent a amené une prise de poids de près de 10 kg, la vitesse de sédimentation a considérablement baissé, elle est de 2-7, ses crachats sont muqueux, mais les bacilles bien que rares sont toujours présents. L'aspect radiologique est transformé: la cavité apicale est réduite à une mince fente (fig. 2) et la cavité du segment de Fowler est réduite des trois-quarts.

OBSERVATION 3

Au..., 42 ans, cultivateur, grand alcoolique, entre dans le service du Professeur PIECHAUD en mars 1954, porteur d'une pleurésie purulente ancienne avec poumon détruit et rétracté à gauche, et d'une importante cavité de l'apex droit avec dissémination nodulaire alentour. Drainée sous chimiothérapie pendant un an, cette cavité s'aplatit et diminue très nettement de volume. En mars 1956, la bacilloscopie redevient positive, et le malade reçoit à nouveau un traitement antibiotique; la streptomycine est rapidement arrêtée devant l'apparition de troubles sensoriels. Malgré l'association de P.A.S.-isoniazide, l'état général décline, la température reste oscillante autour de 38°5, l'expectoration est fortement bacillifère, les ulcérations s'étendent. Le 1er septembre 1956, on décide l'administration de Cyclosérine (1 gr.) qui est maintenue malgré l'apparition de quelques signes d'intolérance.

En quelques semaines, la température baisse, se régularise, et revient à la normale. Actuellement, le malade a bon appétit et a grossi de 14 kgs. La toux a complètement disparu. Les examens

de crachats successifs s'avèrent négatifs. La cavité anfractueuse du sommet droit a légèrement diminué de volume avec nettoyage partiel des éléments nodulaires; le fibrothorax gauche est évidemment inchangé, mais on doit noter la négativation du liquide purulent.

OBSERVATION 4

Mo... Le début de son atteinte pulmonaire remonte à mai 1953. Après un séjour à l'hôpital, il entre en sanatorium de cure avec d'importantes lésions bilatérales; dans cet établissement il reçoit des quantités impressionnantes de P.A.S., isoniazide et streptomycine. Au bout de deux ans et demi, il est transféré sur sa demande au Sanatorium Xavier-Arnozan; il entre dans le service du Docteur Tessier en août 1956 sans grande amélioration de son état: toux et expectoration notable, état général médiocre, bacilloscopie franchement positive. La radiographie montre à droite des infiltrations nodulaires du tiers moyen, et à gauche un évidement du sommet avec une infiltration sous-jacente non homogène d'origine bronchectasique vraisemblable.

Un traitement de six mois à la Cyclosérine seule, à raison de 1 gr. par jour a amené une amélioration indiscutable de l'état général, avec une augmentation de poids de 10 kg. et une diminution de la toux et de l'expectoration; la cavité apicale gauche qui n'avait pas bougé depuis deux ans, est réduite des deux tiers, mais des bacilles sont encore retrouvés a l'examen direct.

OBSERVATION 5

Pa..., 50 ans, présente à son entrée en août 1955, une thoracoplastie gauche avec cavité résiduelle et des lésions ulcéro-caséeuses de la moitié supérieure du champ pulmonaire droit; il reçoit pendant un an sans interruption une chimiothérapie triple. Après ce laps de temps, en août 1956, le malade est toujours bacillaire, l'état général est médiocre, et les images radiologiques peu modifiées montrent à droite plusieurs spélonques au sein d'une infiltration dense et hétérogène. On prescrit alors comme seul traitement 1 gr. de Cyclosérine par jour.

La drogue est bien supportée, et rapidement les bacilles disparaissent de l'expectoration, puis réapparaissent en petit nombre, pour disparaître à nouveau; cette nouvelle négativation semble maintenant fixée. A l'heure actuelle, l'état général est excellent: reprise de l'appétit, augmentation de poids... Les lésions infiltratives du sommet droit sont en voie de régression, laissant paraître encore quelques images claires; sous la thoracoplastie, une fente résiduelle est toujours visible sur plusieurs coupes tomographiques.

OBSERVATION 6

Mme Ga..., âgée de 44 ans, fait son entrée dans la phtisie en 1945. Elle est hospitalisée dans le service du Professeur Piechaud en août 1955; elle présente à droite des séquelles de ses premières atteintes tuberculeuses, et à gauche une volumineuse cavité du segment de Fowler, ainsi qu'une infiltration hétérogène à foyers multiples, localisée à la moitié supérieure du champ gauche. On crée un drainage de la spélonque sous streptomycine; la cavité se ferme. Janvier 1956 voit la réactivation de sa tuberculose. Une chimiothérapie triple est alors instituée; mais sous traitement, en juillet, elle fait une nouvelle poussée évolutive: l'état général est déplorable, l'expectoration est fortement bacillifère; l'examen radiographique met en évidence une infiltration diffuse au niveau des séquelles anciennes et des lésions ulcéreuses du sommet gauche avec persistance de la cavité du segment de Fowler.

La malade reçoit alors 1 gr. de Cyclosérine par jour qui n'amène pas de grandes modifications des images radiologiques, si ce n'est un certain nettoyage des lésions infiltratives. Mais on note une amélioration spectaculaire de l'état général avec importante prise de poids, et une négativation de l'expectoration. La malade est alors transéatée en urologie pour manifestations uro-génitales récemment apparues, ce qui entraîne la suspension du traitement antibiotique pendant plus d'un mois. La malade revenue dans le service, on constate à nouveau des bacilles dans l'expectoration.

Cette première catégorie dont nous venons de donner quelques exemples, comprend 24 malades porteurs de lésions graves ayant épuisé les antibiotiques usuels.

Signalons tout d'abord que 2 malades seulement ont conservé leur traitement antérieur, soit 250 mgr d'I.N.H., lors de la prescription quotidienne de Cyclosérine. Parmi les 22 malades restant, 7 ont reçu 750 mgr de Cyclosérine en trois prises, 15 ont reçu 1 gr. en quatre prises.

C'est indiscutablement sur le plan clinique que nos résultats sont les meilleurs. Il est bien certain qu'en matière de tuberculose, le repos et la bonne alimentation ne sont pas étrangers à l'amélioration de l'état général; mais, si l'on se souvient que tous nos malades séjournaient déjà depuis de

longs mois dans un sanatorium, le changement subit noté dans ce domaine doit être attribué au nouvel apport thérapeutique.

20 de nos malades avaient un très mauvais état général : la température instable et tenace, l'anorexie, les sueurs nocturnes témoignaient de l'importance des phénomènes toxi-infectieux, et condamnaient la plupart à un repos intégral. 17 d'entre eux ont assisté à une transformation de cet état avec reprise des forces, de l'appétit, du poids (souvent plus de 10 kg) et chute de la température. Chez les 3 autres malades, le tableau est resté pratiquement inchangé.

L'action de la Cyclosérine sur l'expectoration est intéressante à noter. Le volume de l'expectoration de 14 malades dépassait quotidiennement 80 cc.; leurs crachats purulents étaient rejetés par de multiples et pénibles quintes de toux. A l'heure actuelle, l'expectoration est muqueuse ou muco-purulente et peu abondante, et la conséquence directe est une diminution appréciable de la toux. Dans 7 cas il y eut peu de changement, mais il s'agissait de malades peu sécrétants. Chez 3 malades l'expectoration reste aussi abondante et purulente.

Tous ces facteurs ont contribué dans une grande mesure à rendre à ces grabataires un certain bien-être.

Les résultats bactériologiques sont moins constants.

Nous avons obtenu 6 négativations ; elles semblent fixées et permettent d'envisager un retour dans le milieu familial.

6 malades ont été négativés provisoirement, 3 d'entre eux étaient positifs depuis le début de leur tuberculose pulmonaire. Il ne faut pas oublier que certaines négativations ont été acquises après un laps de temps assez long, et l'on peut espérer une négativation plus tardive chez certains dont la durée du traitement est encore un peu courte.

Nous devons signaler que chez 7 malades l'expectoration reste franchement bacillifère ; mais chez les 5 derniers restant bacillaires, le nombre des bacilles émis est en nette régression.

TABLEAU I (1ère catégorie)

	AGE	SEXE	DOSE du CYCLO	DURÉE du TRAITEMENT	TRAITT ASSOCIÉ	ALCOOLISME	CLINIQUE		Bactériologie	Radiologie
							E.G.	Expectoration		
Le...	49	M	1000	5	0		A.N.	D.N.	R	S
Mo...	57	M	1000	5	0	+	R.S.	R.M.	P	S
Du	58	M	750	4	0	+	A.N.	D.N.	P	S
Ca .	55	M	750	7	0	+	A.N.	D.N.	R	A.I.
Si...	49	M	1000	5	0	+	A.N.	D.N.	P	A.I.
Na...	60	M	1000	5	0	+	A.N.	D.N.	P	A.I.
Ma..	41	F	750	5 1/2	0		A.N.	D.N.	NP	A.I.
Ca..	26	F	750	5	0		R.S.	R.M.	R	A.I.
Se...	34	M	750	7	0	+	M	A	R	N
Ba...	25	M	1000	7	0		A.N.	D.N.	NP	A.I.
Co ..	57	M	750	7	0		A.N.	D.N.	NP	N
Co ..	36	M	1000	7	INH	+	A.N.	R.M.	R	N
La...	26	M	1000	5	0		R.S.	R.M.	N	N
Pa...	50	M	1000	6	0		A.N.	D.N.	N	A.I.
Au...	42	M	1000	6	0	+	A.N.	D.N.	N	A.I.
Bé...	30	M	1000	6	0		A.N.	D.N.	N	A.I.

TABLEAU I (suite)

	AGE	SEXE	DOSE du CYCLO.	DURÉE du TRAITEMENT	TRAITT ASSOCIÉ	ALCOOLISME	CLINIQUE		Bactériologie	Radiologie
							E.G.	Expectoration		
Ma...	44	M	1000	4 ½	0	+	A.N.	D.N.	P	A.I.
La...	54	M	1000	5	0		R.S.	D.N.	P	A.I.
Ta...	25	M	750	5	0		A.N.	D.N.	N	A.I.
Ba...	26	M	1000	5	INH		A.N.	R.M.	P	N
Bo...	48	M	1000	6	0		A.N.	A.	N	N
Bo...	34	M	1000	7	0	+	M	A	NP	N
Ca...	23	F	750	6	0		M	R.M	NP	N
Ga...	44	F	1000	7	0		A.N.	R.M	NP	N

Les doses sont indiquées en milligrammes et la durée du traitement en mois.

LEGENDE. — CLINIQUE : **Etat général :** M. médiocre ; A.N amélioration nette ; R.S., reste satisfaisant. — **Expectoration :** D.N., diminution nette ; R.M., reste minime ; A, toujours abondante. — RADIO.: S, satisfaisant ; A.I., amélioration incomplète ; N, résultats nuls ; Ag., aggravation. — BACTERIO.: N, négativation ; RN, reste négatif ; NP, négativation provisoire ; R, rares bacilles ; P, toujours positif.

Du point de vue radiologique, les résultats obtenus sont très satisfaisants chez 3 malades, appréciables bien qu'incomplets dans 12 cas, médiocres ou nuls pour les 9 restants.

Mais faut-il s'attendre chez ces vieux bacillaires aux lésions remaniées et enchâssées par un processus fibreux intense, à des transformations radiologiques spectaculaires que la nature anatomique même des lésions ne permet pas de concevoir ?

Dans l'ensemble, les infiltrations se sont nettoyées, les cavités les plus récentes se sont détergées, certaines ont diminué de volume ou même se sont fermées complètement ; mais les vieilles spélonques, limitées par une coque importante ne peuvent être atteintes par aucune antibiothérapie, et sont restées sans la moindre modification, radiologiquement du moins.

Tous ces résultats cliniques, bactériologiques et radiologiques sont schématisés au tableau I.

Nous avons réservé une colonne indiquant les alcooliques invétérés, estimant que ce facteur tient une place importante dans l'échec partiel des traitements antibacillaires.

LA CYCLOSERINE PREND LE RELAIS DES AUTRES CHIMIOTHERAPIES

(Deuxième catégorie)

Chez un certain nombre de malades, la cure sanatoriale et le traitement antibiotique, tout en freinant l'évolution de la tuberculose, n'amènent qu'une amélioration radiologique incomplète, laissent un état général médiocre, une expectoration abondante avec parfois émission de bacilles. C'est dans ces conditions que nous avons prescrit la Cyclosérine pour essayer de compléter le résultat et de faire démarrer à nouveau le processus favorable. Dans quelques cas seulement, le traitement antérieur fut maintenu.

La nature des lésions anatomo-radiologiques a entraîné la division de cet ensemble de malades en trois sous-groupes :

— lésions ulcéro-cavitaires,

— lésions infiltratives,

— tuberculome.

a) Tuberculoses pulmonaires ulcéro-cavitaires

Ce groupe comprend un ensemble de 20 malades. Lors de la prescription de la Cyclosérine, tout traitement antérieur a été suspendu chez 16 d'entre eux, et dans 4 cas seulement l'isoniazide a été maintenu à raison de 250 mgr tous les deux jours.

Les 4 observations suivantes résument les conditions de traitement.

OBSERVATION 7

Du..., 43 ans, cultivateur. Sa tuberculose est découverte en août 1955; lésions ulcéro-nodulaires de la moitié supérieure du champ pulmonaire droit. Il est traité pendant un an, successivement à l'hôpital et au Sanatorium Xavier-Arnozan par une chimiothérapie triple en associations diverses. En août 1956, d'importantes lésions persistent: infiltration nodulaire du lobe supérieur droite avec scissure épaissie, où s'individualise une spélonque à contour flou avec dilatations sous-cavitaires (fig. 3). L'état général, bien qu'amélioré n'est pas satisfaisant, mais l'expectoration est peu abondante et ne ramène plus de bacilles tuberculeux. La Cyclosérine est alors administrée seule à la dose 1 gr. quotidiennement.

A l'heure actuelle, c'est-à-dire après six mois de traitement continu, l'état général est excellent, la pesée accuse une augmentation de poids de plus de 8 kg, le malade ne tousse plus, ne crache plus. Les cultures pratiquées sont restées négatives. Mais surtout les images radiologiques, inchangées ou presque pendant un an, sont aujourd'hui totalement modifiées. Les éléments nodulaires et infiltratifs ont perdu leur flou et ne laissent que quelques opacités denses et bien limitées; une cicatrisation étoilée est retrouvée à l'emplacement de la cavité; on note une ligne de pachypleurite apicale et une scissure fine attirée vers le haut (fig. 4).

OBSERVATION 8

An..., 38 ans, manœuvre, entre en juillet 1956 dans le service du Professeur Piechaud. Le malade fatigué, amaigri est atteint de lésions ulcéro-nodulaires gauches avec infiltrations controlatérales.

Fig. 3

Fig. 4

Cinq mois de P.A.S. et d'isoniazide amènent une amélioration nette de l'état général, mais l'expectoration est toujours bacillifère et les images radiologiques sont totalement inchangées. Mi-décembre la Cyclosérine est administrée seule à raison de 1 gr. par jour.

Trois mois de traitement entraînent en plus d'une prise de poids de 6 kg une négativation de l'expectoration; les images pulmonaires se nettoient progressivement mais des petites pertes de substance sont encore visibles sur les coupes tomographiques. Le traitement est poursuivi.

OBSERVATION 9

Le..., 55 ans, scléro-emphysémateux, asthmatique, fait en novembre 1954 une hémoptysie abondante qui amène la découverte d'une tuberculose ulcéro-caséeuse à prédominance gauche. Non guéri, il quitte le sanatorium pour être traité à domicile, sans grande assiduité d'ailleurs. Le 1er mars 1956, le malade revient au Sanatorium Xavier-Arnozan en pleine poussée évolutive traduite par une abondante hémoptysie et une dissémination nodulaire dans les deux champs pulmonaires; la cavité gauche est augmentée de volume. On institue une corticothérapie de courte durée sous couvert antibiotique qui stoppe l'évolution aiguë. Cependant, malgré la prolongation jusqu'en juillet d'une chimiothérapie associée, le malade reste fatigué, amaigri avec une expectoration abondante et purulente. Les examens radiographiques montrent une volumineuse cavité anfractueuse sous-claviculaire gauche avec persistance de certains éléments nodulaires dans la moitié inférieure des deux champs pulmonaires. La Cyclosérine est alors prescrite à raison de 1 gr. par jour comme seul traitement.

Au bout de 7 mois de cette thérapeutique, on note, outre un état général satisfaisant, une prise de poids de 8 kg; l'expectoration est réduite à quelques crachats muco-purulents, et la toux est peu fréquente; mais les bacilles tuberculeux, bien que moins nombreux, sont retrouvés à l'examen direct. Les radiographies montrent une régression notable de l'essaimage, seuls persistent quelques petits nodules plus denses et mieux limités; la cavité, après une régression durant les deux premiers mois s'est soufflée à la faveur d'une crise d'asthme; mais depuis, elle diminue à nouveau, et son volume n'est plus que de moitié par rapport au mois de juillet.

OBSERVATION 10

Ma..., 48 ans, cultivateur, entre dans le service du Prof. Piechaud en juillet 1956, pour une première atteinte tuberculeuse. Il présente une infiltration hétérogène des deux lobes supérieurs où les

coupes tomographiques individualisent plusieurs petites spélonques. La chimiothérapie classique est instituée, mais mal supportée, et fin novembre, l'état général est toujours médiocre et les images identiques; on décide alors l'administration de Cyclosérine seule à la dose de 1 gr. par jour. Le traitement ne date que de trois mois, mais déjà, on constate une diminution nette des images infiltratives, et seule une petite spélonque est visible dans le segment dorsal supérieur gauche. L'état général est excellent, mais on retrouve encore quelques rares bacilles à l'examen direct.

Pour ces malades traités de prime abord par des chimiothérapies variées et dont l'état ne s'améliorait plus, l'apparition de la Cyclosérine fut la bienvenue ; elle permit souvent de marquer un nouveau pas vers la guérison.

Dans ce groupe de malades, la Cyclosérine ne souffre d'aucun échec sur le plan clinique. Au début du traitement, 9 étaient fatigués, amaigris, sans appétit, avec une légère fièvre vespérale ; maintenant, leur état général est tout à fait satisfaisant. De plus, 6 malades étaient soumis à de pénibles accès quinteux ramenant une expectoration purulente abondante ; rapidement, les crachats sont devenus moins épais et la toux moins fréquente.

Au point de vue bactériologique, 14 de nos malades avaient une bacilloscopie positive. Nous avons obtenu 6 négativations fixées depuis plusieurs examens. Sur les 8 restant bacillifères, 1 a été négativé provisoirement, et chez 2 autres quelques rares bacilles sont retrouvés de façon intermittente.

Dans l'ensemble, les examens radiographiques montrent une régression des lésions ulcéreuses et infiltratives. Nous avons observé :

— 2 bons résultats,

— 11 améliorations encore incomplètes,

— 6 aspects inchangés,

— 1 aggravation.

Le pourcentage important de résultats incomplets peut s'expliquer à notre avis de plusieurs façons :

a) par la trop courte durée du traitement, plusieurs de nos succès n'étant devenus nets qu'après une longue imprégnation médicamenteuse.

b) par la nature même des lésions ; l'important processus fibreux gênant la pénétration de l'antibiotique et empêchant toute rétraction.

c) enfin par l'apparition, comme ce fut le cas chez 3 malades, d'images pseudo-bulleuses semblant être des cavités détergées sous tension ; aucun traitement médical ne peut prétendre à lui seul agir sur ces lésions qui demandent une thérapeutique directe, drainage ou exérèse.

Nous soulignerons enfin le cas de la malade qui fit un essaimage controlatéral après 2 mois de traitement par la Cyclosérine seule. L'adjonction de P.A.S. et d'isoniazide a permis alors la régression des infiltrations récemment survenues et la négativation de l'expectoration.

b) Lésions infiltratives hétérogènes ou non

Il pourra paraître illogique au premier abord, d'inclure dans ce même paragraphe des malades atteints d'infiltrats authentiques et d'autres qu'il semblerait plus indiqué de placer au chapitre précédent. Mais, si ces malades-là ont présenté des lésions cavitaires dans leurs épisodes tuberculeux antérieurs, aujourd'hui les lésions radiologiquement dominantes pour lesquelles la Cyclosérine fut administrée, sont des infiltrations étendues souvent hétérogènes.

TABLEAU II (2ème catégorie)

B. Tuberculoses ulcéro-cavitaires

	AGE	SEXE	DOSE du CYCLO	DURÉE du TRAITEMENT	TRAITT ASSOCIÉ	ALCOOLISME	CLINIQUE		Bactério	Radio
							E.G.	Expectoration		
Ca...	21	M	1 000	5	0		A.N.	D.N.	P	N
Le...	55	M	750	7	0	+	A.N.	D.N.	P	A.I.
De...	26	M	1000	6	0		A.N.	R.M.	R N	A.I.
Fa...	48	M	1000	2 1/2	INH		A.N.	R.M.	R	A.I.
Ar...	33	F	750	8	0		R.S.	R.M.	N	N
Mu...	24	F	750	5	0		R.S.	R.M.	RN	A.I.
Du...	43	M	1000	6	0		R.S.	R.M.	RN	S
Ma...	48	M	1000	3	0		A.N.	R.M.	R	S
An...	38	M	1000	2 1/2	0		R.S.	R.M.	N	A.I.
An...	52	M	1000	7	0		R.S.	D.N.	RN	A.I.
De...	22	M	1000	4	INH		A.N.	D.N.	RN	A.I.
Be...	55	M	1000	7	0	+	R.S.	R.M.	P	A.I.
Me...	66	M	1000	5	0	+	A.N.	R.M.	N	A.I.
Pa...	24	M	1000	7	INH		R.S.	R.M.	P.N	A.I.
La.F.	34	F	1000	7	0		R.S.	R.M	N	A.I.
La.G.	28	F	750	5	0		A.N	D.N.	N	N

a - Tuberculoses ulcéro cavitaires (suite)

	AGE	SEXE	DOSE du CYCLO.	DURÉE du TRAITEMENT	TRAIT? ASSOCIÉ	ALCOO-LISME	CLINIQUE		Bactério-logie	Radio-logie
							E.G	Expecto-ration		
Gi...	66	F	750	7	0		A.N.	D.N.	N	N
Pi...	44	F	750	7	0		R.S.	R.M.	NP	N
Ko...	26	F	750	2	0		R.S.	R.M.	P	N
Da...	45	F	750	2	0		M	R.M.	P	Ag

b - Infiltrats hétérogènes ou non

Du...	36	M	1000	5	INH		R.S.	R.M.	RN	S
Br...	45	M	1000	6	Strept.	+	A.N.	D.N.	RN	S
Na...	53	M	1000	3	0		R.S.	R.M.	RN	A.I.
Ch...	44	M	1000	3	0	+	R.S.	A	RN	A.I.
Ro...	50	M	1000	3	0	+	A.N.	D.N.	RN	A.I.
Ar...	21	M	1000	3	0		R.S.	R.M.	RN	S

c - Tuberculome

Fr...	49	F	1000	7	0		A.N.	R.M	N	S

Les 6 malades qui font l'objet de ce groupe, ont tous reçu 1 gr. de Cyclosérine par jour. 2 d'entre eux ont bénéficié d'un traitement associé, comprenant l'adjonction d'une perfusion de P.A.S. et d'isoniazide tous les deux jours chez l'un, et de 1 gr. de streptomycine trois fois par semaine chez l'autre. Les observations de ces deux malades sont rapportées ci-dessous. Parmi les 4 autres n'ayant reçu que de la Cyclosérine, 3 sont porteurs de lésions récentes ; l'observation 13 en est un exemple.

Comme pour tous les malades de cette deuxième catégorie, la Cyclosérine a été donnée comme appoint, après administration dans les mois précédents, de diverses chimiothérapies n'ayant eu que des résultats trop incomplets. Cependant, lorsque le traitement à la Cyclosérine débuta, tous nos malades avaient une bacilloscopie négative. Mais, au point de vue clinique et surtout radiologique, on ne pouvait parler de guérison ni même de stabilisation. C'est donc sur ces deux critères qu'il faut juger de l'activité de la Cyclosérine.

OBSERVATION 11

Du..., 36 ans. Le début de sa tuberculose remonte à 1951. Après un traitement antibiotique de courte durée, il reprend son travail jusqu'en mars 1956. A cette date, il fait une rechute qui décide de son hospitalisation dans le service du Docteur Tessier. P.A.S. et isoniazide en perfusion sont administrés tous les jours, mais après avoir jugulé la poussée aiguë, laissent un état stationnaire. Et en octobre 1956, le malade est toujours fatigué; les examens radiologiques montrent la persistance d'une infiltration hétérogène de tout le lobe supérieur droit, ainsi qu'un petit essaimage controlatéral. La Cyclosérine est alors prescrite à raison de 1 gr. par jour et les perfusions de P.A.S.-isoniazide sont données à jour passé.

A l'heure actuelle, après cinq mois de traitement continu, le malade a bon appétit, et son état général est excellent. La toux et l'expectoration, d'ailleurs peu importantes au début, ont totale-

ment disparu. Les infiltrations se sont nettoyées en grande partie et il ne persiste plus que quelques images denses bien limitées dans le lobe supérieur droit.

OBSERVATION 12

Br..., 47 ans, grand alcoolique dont l'état a nécessité plusieurs cures de désintoxication, présente sa première atteinte tuberculeuse à la fin de l'année 1953. Une récidive en février 1956 entraîne son hospitalisation au Sanatorium Xavier-Arnozan dans le service du Docteur Tessier. Il présente alors une importante suppuration bronchique. Un traitement au P.A.S. et isoniazide est alors institué, mais il doit être rapidement interrompu, le P.A.S. provoquant une surcharge et l'isoniazide des hémoptysies. En septembre 1956, une infiltration diffuse en « aile de papillon » était encore bien visible; on prescrit alors la Cyclosérine à la dose de 1 gr. par jour en association avec 1 gr. de streptomycine trois fois par semaine.

Après six mois de traitement, on constate une nette amélioration de l'état général avec prise de poids notable. Son expectoration abondante ramenant environ 80 cc. de pus tous les jours a bien diminué, et à l'heure actuelle est réduite au quart, les crachats sont muqueux. Les examens radiographiques montrent une réduction presque totale des éléments infiltratifs.

OBSERVATION 13

Ar..., 21 ans. Le début de sa tuberculose est récent puisqu'il remonte à mars 1956. Traité quelques mois à l'hôpital par du P.A.S. et de la streptomycine, il rentre chez lui en août pour se soigner à domicile. Au bout de trois mois, se sentant bien et n'ayant plus de bacilles tuberculeux dans son expectoration, il part de son propre gré au service militaire, mais il est réformé, et entre dans le service du Professeur Piechaud le 29 novembre. Son état général est excellent, son expectoration très peu abondante, mais les clichés pratiqués révèlent une atteinte bilatérale: infiltration discrète sous-claviculaire gauche et infiltration hétérogène diffuse étendue à tout le lobe supérieur droit. La bacilloscopie est toujours négative. La Cyclosérine est prescrite à la dose de 1 gr. par jour.

A l'heure actuelle, les infiltrations ont régressé en grande partie, et les coupes tomographiques ne montrent plus d'images claires suspectes. Le traitement est poursuivi.

Les 3 autres malades de ce groupe dont nous ne détaillons pas les observations ont une histoire analogue à la précédente. La durée du traitement est encore un peu courte pour porter un jugement définitif ; mais une régression partielle a déjà été obtenue, et la Cyclosérine seule est maintenue.

c) Tuberculome

Pour terminer cette catégorie de malades chez lesquels la Cyclosérine a relayé l'action incomplète des autres antibiotiques, nous devons présenter le cas particulièrement intéressant et couronné de succès, d'une malade porteuse d'un volumineux tuberculome complexe.

OBSERVATION 14

Fr..., 49 ans. En janvier 1955, à l'occasion d'un examen digestif, une radiographie pratiquée mit en évidence un volumineux tuberculome excavé sous-claviculaire droit, ainsi que deux à trois petits nodules calcifiés au niveau du champ pulmonaire gauche. Après un traitement discontinu à domicile, elle entre dans le service du Docteur Tessier en novembre 1955. La malade est toujours fatiguée, amaigrie, fébricitante. Elle est soumise à une cure régulière d'antibiotique mais rapidement le P.A.S. devient intolérant, et elle ne reçoit alors que de l'isoniazide. En juillet 1956, son état général est médiocre; la masse caséeuse n'a pas diminué de volume et présente avec quelques images crétacées une clarté excentrique en regard de la bronche de drainage (fig. 5). L'expectoration est fortement bacillifère. On prescrit alors la Cyclosérine à la dose de 1 gr. par jour.

L'état général s'améliore mais l'on est surtout surpris par la nette diminution de la masse caséeuse. A l'heure actuelle, le volume de ce tuberculome est réduit au tiers, et les coupes tomographiques montrent une parfaite homogénéité (fig. 6). Les bacilles ne sont plus retrouvés à l'examen direct et la culture est négative.

OBSERVATION 14

Fig. 5

Fig. 6

LA CYCLOSERINE EST ADMINISTREE D'EMBLEE POUR UNE RECHUTE OU UNE RECIDIVE

(Troisième catégorie)

Les 5 malades de cette catégorie ont reçu divers antibiotiques lors de leurs manifestations tuberculeuses antérieures. Mais à l'occasion de cette dernière poussée évolutive, la Cyclosérine est administrée comme premier traitement.

2 de ces malades ont bénéficié d'un traitement associé, comprenant 250 mgr. d'isoniazide et 1 gr. de Cyclosérine. Cette association a transformé leur état général, aujourd'hui excellent, et diminué de façon notable leur expectoration ; mais on retrouve quelques rares bacilles dans les crachats de l'un d'eux, l'autre ayant déjà à son entrée une bacilloscopie négative. Au point de vue radiologique, nous observons un nettoyage des infiltrations, cependant les images cavitaires, bien que diminuées sont toujours visibles sur les coupes tomographiques.

Les 3 autres malades ne reçurent que de la Cyclosérine seule pendant toute la durée du traitement. Nous rapportons les observations de 2 d'entre eux, traités respectivement depuis 5 et 7 mois, temps suffisant pour porter un jugement valable.

OBSERVATION 15

Ga..., 31 ans. Le début de sa tuberculose remonte à 1950. Depuis cette date, il a fait de nombreux séjours dans les sanatoria et hôpitaux pour différentes manifestations de sa maladie, traitée par d'importantes quantités d'antibiotiques. Le 3 août 1956, il entre dans le service du Professeur Piechaud en pleine poussée évolutive. Le malade est fatigué, amaigri, et sa température oscille autour de 38°. Des accès de toux fréquents et pénibles ramènent une expectoration purulente dont le volume quotidien est d'environ 70 à 80 cc. L'examen bactériologique met en évidence une forte densité de bacilles tuberculeux. Les radiographies et tomographies pratiquées montrent des lésions ulcéro-caséeuses bilatérales étendues: à droite, infiltration hétérogène du sommet et de la région

Fig. 7

Fig. 8

axillaire, à gauche, sur les coupes postérieures, présence de trois cavités couchées de l'apex communiquant entre elles, et plus en avant se situe une volumineuse spélonque parahilaire avec infiltration alentour (fig. 7). On prescrit 1 gr. de Cyclosérine par jour.

Progressivement la température se régularise et revient à la normale; le malade prend des forces et son excellent appétit lui permet une prise de poids de 13 kg. La bacilloscopie devient négative au bout de quatre mois, et les cultures pratiquées depuis montrent une « stérilisation » de ses crachats. Le volume de son expectoration est très diminué, et la toux ne ramène plus que des crachats muqueux. Les dernières tomographies pratiquées montrent une amélioration inespérée de ses lésions: à droite, il ne persiste plus que quelques nodules bien limités au niveau de l'apex et une petite infiltration dense de la région axillaire, à gauche les cavités du sommet se sont fermées, et l'imposante cavité parahilaire s'est rétractée et comblée, laissant à sa place une opacité irrégulière (fig. 8).

Les résultats obtenus dans ce dernier cas tant au point de vue clinique, bactériologique que radiologique, sont très encourageants. Il y a tout lieu de croire que cette amélioration spectaculaire va se consolider, et l'on peut espérer une stabilisation durable chez ce malade dont les lésions étaient à son entrée radiologiquement gravissimes.

L'observation suivante nous montre une action indubitable de la Cyclosérine, mais le résultat obtenu est encore incomplet du point de vue radiologique.

OBSERVATION 16

La..., 55 ans, présente en 1938 une pleurésie droite. En 1953, elle fait une première atteinte au niveau de son sommet gauche traitée par antibiotiques. Une récidive à ce niveau entraîne son hospitalisation le 22 octobre 1956 dans le service du Professeur Piechaud. A son entrée, la malade est asthénique et anorexique, mais sa température est normale. La vitesse de sédimentation est de 60 à la première heure, la bacilloscopie fortement positive. Les examens radiologiques montrent une spélonque de l'apex et une infiltration

péricavitaire à gauche, et un petit essaimage du sommet droit. Le malade reçoit alors 750 mgr de Cyclosérine journellement.

Au bout de quelques semaines, l'état général devient satisfaisant, et les bacilles disparaissent de l'expectoration. Les infiltrations régressent progressivement, et la cavité se ferme au bout de trois mois et demi. La vitesse de sédimentation est de 15 mm. à la première heure. Mais subitement, sans aucune modification de l'état clinique ni bactériologique, les dernières coupes tomographiques pratiquées montrent une réouverture de la cavité. La Cyclosérine est cependant maintenue comme seul traitement.

Le cas de cette malade que nous pensions compter parmi nos succès les plus complets est aujourd'hui en suspend. La Cyclosérine a bien stoppé l'évolution de la maladie en négativant l'expectoration et en réduisant les lésions d'alvéolite, mais à l'heure actuelle la cavité, bien que mieux cerclée et à bords plus fins, a retrouvé à peu près son volume primitif. Il est vraisemblable que l'explication de ce « soufflage » réside dans un mécanisme d'obstruction incomplète au niveau d'une petite bronche.

TABLEAU III (3ème catégorie)

	AGE	SEXE	DOSE du CYCLO.	DURÉE du TRAITEMENT	TRAIT.T ASSOCIÉ	ALCOOLISME	CLINIQUE		Bactériologie	Radiologie
							E.G.	Expectoration		
Ma...	51	M	1 000	4	INH		A.N.	R.M.	R.N.	A.I.
Re...	35	M	750	5	INH		A.N.	D.N.	R	A.I.
Ga...	31	M	1000	7	0		A.N.	D.N	N	S
Pr...	17	M	1000	3	0		A.N.	R.M	R	A.I.
La...	55	F	750	5	0		R.S.	R.M.	N	A.I.

Le dernier malade de cette 3e catégorie présenta une rechute de sa tuberculose sous forme d'une infiltration hétérogène du lobe supérieur gauche. La durée du traitement n'est encore que de trois mois à peine, mais on peut déjà noter un nettoyage partiel des images. Cependant l'examen bactériologique révèle quelques rares bacilles.

MALADES DU CENTRE CHIRURGICAL

(Quatrième catégorie)

Les 15 malades de cette catégorie doivent être séparés en deux groupes.

Le premier groupe comprend 13 malades atteints de tuberculose évolutive. La Cyclosérine a eu pour but de refroidir la maladie et de préparer les malades à l'intervention. Or les antibiotiques usuels, largement utilisés au cours de la dernière rechute ou récidive, avaient été un échec, et parfois n'avaient pu empêcher l'évolution des lésions. La Cyclosérine fut alors employée :

— 3 fois comme seul traitement ; et elle fut associée

— 5 fois avec de la viocine,

— 4 fois avec de l'isoniazide,

— 1 fois avec de la streptomycine.

Le deuxième groupe comprend 2 opérés qui présentèrent une poussée évolutive immédiatement après intervention; la Cyclosérine fut administrée comme seul traitement.

Envisageons tout d'abord les résultats obtenus chez les 13 premiers malades. Ils sont dans l'ensemble satisfaisants.

Au point de vue bactériologique, 3 malades étaient négatifs à leur entrée. Parmi les 10 autres franchement bacillifères, 5

ont obtenu une négativation stable; et les 5 restant positifs ne présentent plus que quelques rares bacilles dans leur expectoration. Les négativations ont été réalisées:

— 1 fois par la Cyclosérine seule (sur 2 cas traités).
— 2 fois par la Cyclosérine+viocine (sur 5 cas traités).
— 2 fois par la Cyclosérine+I.N.H. (sur 3 cas traités).

Sur le plan radio-clinique, on note une nette amélioration de l'état général avec prise de poids et chute de la température, une diminution ou disparition de la toux et de l'expectoration ainsi qu'un nettoyage appréciable des images radiologiques dans 11 cas sur 13.

Devant cet état de chose, après 3 mois de traitement environ :

— 7 malades sur 13 ont pu être opérés dans de bonnes conditions et sans incident. 3 avaient reçu de la Cyclosérine seule et 4 une association de Cyclosérine et viocine. Les interventions pratiquées se répartissent comme suit :

— 4 lobectomies dont 1 sous thoracoplastie,
— 2 pneumonectomies,
— 1 affaissement pariétal.

Nous rapportons ci-dessous l'observation de ce dernier malade dont l'histoire est particulièrement intéressante.

OBSERVATION 17

Du..., 41 ans. Le malade présente sa première atteinte tuberculeuse en 1951: ulcérations du sommet droit, traitées par pneumothorax et antibiotiques. Quelques mois plus tard, on pratique une lobectomie supérieure droite. En 1954, le malade présente une rechute du même côté avec lésions ulcéro-cavitaires. On essaie un drainage endo-cavitaire rapidement abandonné; et l'on pratique l'exérèse des lobes restants au début de 1955. Quelques mois après l'intervention, il se forme une poche purulente richement bacillifère, avec fistules pariétales et bronchiques. Le malade reçoit à nouveau une chimiothérapie triple. Mais

l'état général reste lamentable, la fièvre est oscillante avec clochers thermiques à 40° ; localement la poche est intarissable et toujours fortement bacillifère. La bacilloscopie est également positive. Cet état de chose persiste sans changement jusqu'en juillet 1956. La Cyclosérine est alors administrée seule à raison de 1 gr. par jour.

Au bout de trois mois de traitement, on constate une transformation tant au point de vue local que général :

— amélioration considérable de l'état général,
— baisse notable de l'expectoration et de la toux,
— normalisation de la température après un mois de traitement,
— diminution des réactions pleurales avec négativation de l'épanchement,
— nettoyage de la paroi thoracique.

Le 30 octobre 1956, on pratique une thoracoplastie de 6 côtes avec mise en place d'un drain pour aspiration. La poche diminue progressivement de volume et, en janvier 1957, la sonde est enlevée. Actuellement la poche a totalement disparu.

— 3 malades qui bénéficiaient d'un traitement associé, ont fermé leurs cavités, et du fait de cette amélioration inespérée, ont évité l'intervention primitivement prévue.

— 1 malade traité dans les mêmes conditions n'a été amélioré que de façon incomplète et poursuit son traitement.

— Les deux derniers malades de ce groupe furent un échec du traitement associé, Cyclosérine et isoniazide. Les images cavitaires se sont plutôt aggravées et conservent leur caractère évolutif. L'expectoration est toujours bacillifère.

Le deuxième groupe comprend 2 complications post-opératoires traitées par la Cyclosérine seule.

OBSERVATION 18

R... F... a subi en juin 1956 une lobectomie pour lobite excavée rétractile du lobe supérieur droit traitée pendant près de deux ans par antibiotiques. Quelques jours après l'intervention, on note un essaimage bronchogène de la lingula avec réaction pleurale et petit épanchement séro-fibrineux. La température oscille entre 38° et 39° et les B.K. réapparaissent dans l'expectoration. En même temps

TABLEAU IV (4ème catégorie)

a_ Malades adressés en vue d'une intervention

	AGE	SEXE	DOSE du CYCLO.	DURÉE du TRAITEMENT	TRAITT ASSOCIÉ	ALCOO-LISME	CLINIQUE		Bactério-logie	Radio-logie
							E.G	Expecto-ration		
Co...	40	M	1 000	2	0		A.N.	D.N.	RN	A.I.
R.. Ar..	47	M	1 000	2	0		A.N.	D.N.	R	A.I.
Du...	41	M	1 000	3	0	+	A.N.	D.N.	N	A.I.
Fe...	54	F	750	3	Viocine		A.N.	D.N.	N	A.I.
Ma...	34	M	1 000	5	Viocine		A.N.	D.N.	R	A.I.
Ch...	26	M	1 000	4	Viocine		A.N.	D.N.	N	A.I.
Pu...	34	M	1 000	2	Viocine	+	A.N.	D.N.	R	A.I.
Ro...	53	M	1 000	4	Strept.		R.S.	D.N.	RN	S
Bo...	20	F	750	4	INH		A.N	D.N.	N	S
Mo...	28	M	1 000	2	Viocine		A.N.	D.N.	R	A.I.
Be...	28	F	750	4	INH		A.N.	D.N.	N	A.I.
Ch...	29	F	750	2	INH		R.S.	A	R	Ag.
La...	21	F	750	6	INH		R N.	A	RN	Ag.

b_ Complications post-opératoires

R.Fi.	43	M	1 000	3	0		A.N.	D.N.	N	S
Hi...	38	F	750	3	0		A.N.	D.N.	N	S

le malade fait une crise de délirium. Malgré cet incident, la Cyclosérine est administrée à la dose de 1 gr. par jour en association avec un barbiturique.

Le traitement est bien supporté et au bout d'un mois la bacilloscopie se négative, la température se normalise. Trois mois après, le malade sort pour continuer son repos dans un sanatorium de cure. Les images radiologiques ont alors régressé de façon très nette, ne laissant qu'un fin « réticulum » dense au sein du parenchyme.

Le 2e malade a présenté après lobectomie supérieure gauche et thoracoplastie d'affaissement, une bronchite tuberculeuse hémorragique fortement bacillifère, localisée principalement au niveau de la bronche de Nelson gauche. La Cyclosérine a rapidement jugulé cette complication en négativant l'expectoration de cette malade qui, actuellement, a un excellent état général, ne tousse plus, ne crache plus.

TOXICITÉ DE LA CYCLOSÉRINE

Deux qualités sont requises dans l'emploi d'une drogue en thérapeutique : son efficacité et sa tolérance. Or, si la Cyclosérine est douée d'une action indubitable dans la tuberculose pulmonaire, son administration entraîne dans certains cas des manifestations toxiques.

Les troubles constatés chez nos malades sont essentiellement d'ordre neurologique, et de gravité variable. Il faut séparer les accidents sévères qui ont nécessité l'arrêt de l'antibiotique, de ceux considérés comme bénins qui ont permis la poursuite du traitement.

Il ne semble pas que les différentes doses utilisées, d'ailleurs très voisines, 750 mgr. et 1 gr. par jour, aient dans notre expérimentation une incidence sur la fréquence des accidents observés.

Sur les 79 malades traités, on note 8 cas de toxicité majeure et 18 de toxicité mineure.

Les désordres psycho-moteurs observés dans le premier groupe sont de types différents et se répartissent comme suit :

— 3 cas d'excitation psychiques tout à fait comparables entrant dans le cadre des délires maniaques. Les deux premiers malades ont séjourné quelques jours dans un centre spécialisé et ont retrouvé rapidement sans aucun traitement un comportement normal. Le troisième, malgré une récupération partielle, est décédé quelque temps après. Ce malade était porteur de

lésions tuberculeuses très avancées, et il semble qu'il faille rattacher ce décès à sa déchéance organique.

— Une malade a présenté une crise d'épilepsie typique avec une période comateuse prolongée. Nous ne notons pas chez elle d'antécédents neurologiques. L'accident fut d'ailleurs rapidement et parfaitement réversible.

— Signalons enfin une somnolence irrésistible avec cauchemars dans deux autres cas, et des vertiges importants chez les 2 derniers malades de ce groupe.

Les autres manifestations toxiques formant le second groupe furent bénignes. Il faut citer successivement :

— 4 cas de céphalées avec bourdonnements d'oreille en début de traitement.

— 6 cas d'agitation avec insomnies aujourd'hui totalement disparues.

— 4 cas de troubles visuels gênant particulièrement la lecture et survenant de façon intermittente.

— 3 cas de vertiges passagers.

— 1 cas de tremblement des extrémités rapidement disparu.

De plus, nous avons noté chez la plupart de nos malades une poussée thermique dans les premiers jours du traitement.

Dans tous ces cas, l'antibiotique fut maintenu.

La Cyclosérine a donc des réactions d'intolérance sévères d'ordre psycho-moteur et sensoriel. Cependant, les manifestations constatées ne paraissent pas rédhibitoires à son emploi en thérapeutique, étant donné leur réversibilité. De plus, il est remarquable que les accidents relatés ci-dessus sont apparus lors de nos premières indications, et depuis plusieurs mois, nous n'avons plus observé de troubles toxiques majeurs. Faut-il attribuer cette diminution notable des manifestations toxiques à une purification actuellement plus poussée de la drogue, ou simplement à l'association de barbiturique aujourd'hui systématique chez tous les malades traités à la Cyclosérine ?

CONFRONTATION DE NOS RÉSULTATS AVEC CEUX DES AUTRES AUTEURS

Après cette étude détaillée, il nous paraît nécessaire de donner une vue d'ensemble sur l'efficacité et la toxicité de la Cyclosérine. Nos résultats portant sur un nombre de malades encore trop restreint ne peuvent prétendre avoir une valeur statistique. Néanmoins, ils nous autorisent à donner une opinion qui, jointe et comparée à celle des autres cliniciens, nous permettra d'amener une conclusion. Certains auteurs, dont les publications portent sur un petit nombre de malades, ont eu des résultats comparables : KENDIG et Coll. (26), LESTER et Coll. (27), OMODEI-ZORINI et Coll. (28), STOREY et Coll. (29), CREEN et Coll. (30), MORVAN et SAINT-PIERRE (31), SIVRIERE et Coll. (32), CHENEBAULT (33), OURY (34), GUYOTAT et ROUGIER (35).

Pour juger l'action de la Cyclosérine dans la tuberculose pulmonaire, nous devons reprendre successivement les trois critères choisis, clinique, bactériologique et radiologique. Nous conserverons uniquement les sujets chez lesquels nous pouvions noter une amélioration, c'est-à-dire ceux qui présentaient en début de traitement un mauvais état général, une expectoration abondante et purulente, et une bacilloscopie positive.

Les tableaux ci-dessous nous permettront d'analyser simplement les différents critères d'amélioration.

CLINIQUE :

a. État général

		Nombre de malades	Amélioration nette	E.G inchangé	Pourcent. d'amélior.
Cyclo. seule	Après traitement antᵗ	32	28	4	88,8 %
	d'emblée	4	4	0	
Cyclo. assoc.	Après traitement antᵗ	12	12	0	100 %
	d'emblée	2	2	0	
Résultats d'ensemble		50	46	4	92 %

b _ Expectoration

		Nombre de malades	Diminution nette	Reste abond. & pur.	Pourcent d'amélior.
Cyclo. seule	Après traitement antᵗ	27	23	4	86,6%
	d'emblée	3	3	0	
Cyclo. assoc.	Après traitement antᵗ	11	9	2	83,3%
	d'emblée	1	1	0	
Résultats d'ensemble		42	36	6	85,9%

Les résultats cliniques sont donc très favorables et en parfait accord avec ceux d'EPSTEIN aux Etats-Unis (36) et RAVINA en France (37). Les malades dont l'état général resta précaire et l'expectoration abondante et purulente étaient d'anciens bacillaires très gravement atteints.

BACTÉRIOLOGIE

		Nombre de malades	Négativ.	Négativ. provis.	Rares bacilles	Positifs francs	Pourcent. de négati.
Cyclo. seule	Après traitement antérieur	38	14	7	6	11	41,8%
	d'emblée	5	4	0	1	0	
Cyclo. assoc.	Après traitement antérieur	11	4	0	6	1	33,3%
	d'emblée	1	0	0	1	0	
Résultats d'ensemble		55	22	7	14	12	40%

L'action de la Cyclosérine sur la négativation de l'expectoration, bien qu'elle soit moins constante que sur la clinique, est néanmoins appréciable. Les résultats des différents auteurs divergent à ce sujet. CANTEGRIL et ses collaborateurs (38) n'ont constaté qu'une seule négativation sur 19 observations publiées. RAVINA (37) par contre cite 10 malades bacillifères depuis des années, qui ont vu leur expectoration devenir stérile après 2 à 3 semaines de traitement. DADDI et Coll. (39) notent sur 10 cas 7 négativations après culture.

RADIOLOGIE

		Nombre de malades	Excell. résultats	Amélior. incompl.	Pas de modif.	Aggrav.	Pourcent. d'amélior
Cyclo seule	Après traitement antérieur	47	7	26	13	1	72,5%
	d'emblée	4	2	2	0	0	
Cyclo assoc.	Après traitement antérieur	17	5	9	2	2	80%
	d'emblée	3	0	2	0	0	
Résultats d'ensemble		71	14	39	15	3	74,6%

Il est certain que les chiffres ci-dessus n'ont qu'une valeur toute relative ; il faudrait différencier les lésions cavitaires des lésions infiltratives, les tuberculoses anciennes des tuberculoses récentes, les formes chroniques des formes aiguës. De plus, il est difficile d'indiquer sur ces tableaux les différents degrés d'amélioration, tous les stades existant entre la stabilisation et l'amélioration à peine sensible. Les pourcentages indiqués montrent simplement que la Cyclosérine a une efficacité indiscutable sur les images radiologiques dans un nombre appréciable de cas. Il est intéressant de noter que les volumineuses cavités ont particulièrement réagi au traitement. Enfin, dans l'analyse de nos améliorations incomplètes, il faut tenir compte de la durée du traitement parfois trop courte, et surtout de l'ancienneté des lésions fortement remaniées.

La plupart des auteurs ont également constaté des améliorations radiologiques appréciables dans des proportions d'ailleurs très variables. Epstein (40) avait déjà observé en 1955, dans son étude préliminaire, 9 cas de tuberculose chronique ayant largement bénéficié du traitement à la Cyclosérine. Un an plus tard, Ravina (37) confirmait ces résultats.

Notre expérimentation n'envisage pas les tuberculoses débutantes traitées par la Cyclosérine seule, il est donc nécessaire de rapporter les constatations des différents auteurs à ce sujet.

Ravina cite le cas de plusieurs malades porteurs d'infiltrats excavés récents qui « ont guéri avec une rapidité telle qu'aucun autre antibiotique ne nous semble susceptible de donner des résultats plus rapides et plus complets » (37). Dans les tuberculoses graves aiguës, Epstein (36) et Cantegril (38) trouvent une action indiscutable de la Cyclosérine. Il semble que dans les miliaires tuberculeuses, les résultats soient moins nets et plus lents qu'avec la streptomycine et l'I.N.H.

Peut-on cependant utiliser la Cyclosérine seule comme traitement d'attaque de la tuberculose pulmonaire ? Les manifestations toxiques, bien que leur fréquence semble diminuer, n'autorisent pas le clinicien à prendre une telle décision.

Notre étude rapporte 8 accidents sévères ayant nécessité l'arrêt du traitement et 18 cas d'intolérance légère sur 79 malades. Une magnifique expérimentation faite aux Etats-Unis (41) dans 6 hôpitaux différents, révèle 18 manifestations toxiques graves sur 115 malades traités à la Cyclosérine seule ; cette proportion est légèrement supérieure à celle que nous avons rencontrée. Ces travaux montrent de façon indiscutable que la diminution de la dose journalière entraîne une baisse notable du nombre des intolérances. Ceci nous amène à considérer l'intérêt d'un traitement associé avec des doses moindres de Cyclosérine.

Epstein et ses collaborateurs (42) ont particulièrement étudié ce problème et leurs travaux amènent les conclusions suivantes :

— l'association de 1 gr. de Cyclosérine avec 300 mgr. d'isoniazide par jour ou 2 gr. de streptomycine par semaine est compatible, et les effets toxiques ne s'additionnent pas.

— la réduction de 1 gr. à 0,50 gr. de Cyclosérine associée à l'isoniazide diminue les effets secondaires sans que l'activité thérapeutique paraisse modifiée.

S'il est donc imprudent d'employer systématiquement la Cyclosérine seule comme traitement d'attaque, son association peut être utile comme premier traitement de tuberculoses graves nécessitant une synergie d'action de diverses drogues antibacillaires.

CONCLUSIONS

Il résulte de cette étude :

1° La Cyclosérine est une médication valable puisqu'elle a agi sur des formes graves de tuberculose, évolutives depuis longtemps et ayant résisté aux autres thérapeutiques ; de plus, elle a entraîné la guérison ou la stabilisation de certains malades dont l'amélioration était encore très incomplète.

2° Elle a permis de traiter chirurgicalement un certain nombre de malades pour lesquels l'indication opératoire avait été différée devant l'évolutivité des lésions, malgré une antibiothérapie antérieure.

3° Dans notre expérimentation, la Cyclosérine fut principalement une médication complémentaire. Mais certains auteurs l'ayant étudiée comme premier traitement dans des tuberculoses récentes, ont rapporté des résultats très satisfaisants et comparables aux autres antibiotiques.

4° Malheureusement, elle représente un médicament pourvu d'une certaine toxicité qui demande des précautions. Mais les accidents deviennent de moins en moins fréquents.

5° Une étude récente, actuellement en cours, nous permet de penser qu'il existe des résistances acquises à ce médicament, tant cliniques que biologiques.

6° D'après d'autres travaux également en cours, il semble que les malades testés à la Cyclosérine présentent même avant traitement des réactions cutanées positives à cet antibiotique. Ces réactions paraissent plus fréquemment rencontrées chez les sujets ayant un terrain allergique. En cela, la cyclosérine ne doit pas différer des autres antibiotiques d'origine fungique.

La Cyclosérine joue donc le rôle d'un quatrième antibiotique dont l'emploi est encore limité par ses manifestations toxiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : Le Doyen : R. SIGALAS.

Vu : Le Président du Jury
F. PIECHAUD.

Vu et permis d'imprimer,
Bordeaux, le 11 avril 1957.

Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

I. — ETUDE BIOLOGIQUE

8. Anderson R.C., Worth H.M., Welles J.-C., Harris P.N., Chen K.K. — Pharmacology and toxicology of Cycloserine. *Antibiot. chemother.* 1955, *6*, 366.

15. Barclay W.R., Russe H. — The in vitro action of Cycloserine on M. tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.* 1955, *72*, 236.

9. Conzelmann G.M. — Excretion and metabolism of D4 amino 3 isoxazolidone by the Rhesus Monkey. *Antibiot. chemother.* 1955, *5*, 444.

14. Cuckler A.C., Frost B.M., Cleland L.M., Solotorovsky M. — The antimicrobial evaluation of Oxamycin. A new broad spectrum antibiotic. *Antibiot. chemother.* 1955, *5*, 191.

16. Cummings M.M., Patnode R.A., Hudgins P.C. — Effects of Cyclosérine on myc. tuberculosis in vitro. *Antibiot. chemother.* 1955, *5*, 198.

22. Gernez-Rieux C.H., Tacquet A. — Action de la Cyclosérine sur la tuberculose expérimentale du cobaye et du lapin. *Ann. Inst. Pasteur*, 1956, *91*, 623.

2. Harned R.L., Hidy P.H., La Baw K.E. — Cycloserine, a preliminary report. *Antibiotic chemother.* 1955, *5*, 204.

4. Harris D.A., Ruger M., Reagan M.A., Wolf F.J., Peck R.L., Wallick H., Woodruff H.B. — Discovery, development and antimicrobial properties of D 4 amino 3 isoxazolidone (Oxamycin), a new antibiotic produced by « Streptomyces garyphalus » n. sp. *Antibiotic chemother*, 1955, *5*, 183.

17. Hudgins P.C., Patnode R.A., Cummings M.M. — The effect of Cyclosérine on growning and resting tubercle bacilli. *Am. Rev. Tuberc.* 1955, *72*, 685.

3. Jones R.L. — « Colorimetric Determination of Cyclosérine, a new antibiotic ». *Analytical chemistry*, 1956, *28*, 39.

25. Karlson A.G. — Cyclosérine: beneficial effects on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Proc. Staf. Meet. Mayo Clin.* 1956, *31*, 531.

5. Kuehl F.A., Wolf F.J., Trenner N.R. — D 4 amino 3 isoxazolidone, a new antibiotic. *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, *77*, 2344.

19. Martin Dupont C. — Recherche sur la « Mycoïne C ». *Thèse* méd. Bordeaux, 1952, 86 p. dactyl.

20. Mulinos M.G. — Cyclosérine, an antibiotic paradox. *Antibiot. Ann.* 1955-56, 131.

12. Nair K.G.S., Epstein I.G., Baron H., Mulinos M.G. — Absorption, diffusion and excretion of D Cyclosérine in humans. *Antibiot. Ann.* 1955-56, 136.

21. Patnode R.A., Hudgins P.C., Cummings M.M. — Effect of Cyclosérine on experimental tuberculosis in guinea pigs. *Am. Rev. Tuberc.* 1955, *72*, 117.

24. Patnode R.A., Hudgins P.C., Cummings M.M. — Furthers observations on the effect of Cyclosérine in guinea pigs. *Am. Rev. Tuberc.* 1955, *72*, 856.

23. Raleigh J.W., Kazlowski J.P., Runyon E.H., Steenken W. — Unpublished data, preliminary report in Quaterley progress Report, Veterans Administration, Army and Navy Study on chemotherapy of Tuberculosis. Juillet 1955, p. 25 (cité par Steenken et Wolinsky, p. 543).

11. Renzetti A.D., Wright K.W., Eddling J.H., Bunn P. — Clinical, bacteriologic, and pharmacologic observations upon Cyclosérine. *Am. Rev. Tuberc.* 1956, *74*, 128.

1. Schull C.M., Sardinas J.L. — PA 94, an antibiotic identical with D 4 amino 3 isoxazolidone. *Antibiot. Chem.* 1955, *5*, 398.

7. Schull C.M., Routien J.B., Finlay A.C. — *British Patent*, 715, 362, 1954.

6. Stammer C.H., Wilson A.N., Holly F.W., Folkers K. — Synthesis of D 4 amino 3 isoxazolidone. *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, *77*, 2346.

10. Steenken W., Wolinsky E. — Cyclosérine, antituberculous activity in vitro and in the experimental animal. *Amer. Rev. Tuberc.* 1956, *73*, 539.

18. Sutton W.B., Stanfield L. — The reversal of Cyclosérine action by mycobactin, a growth factor for mycobacteria. *Antibiot. Chemother.* 1955, *5*, 582.

13. Welch H., Putnam L.E., Randall W.A. — Antibacterial activity and blood animal concentrations of Cyclosérine, a new antibiotic, following oral administrations. *Antibiot. Med.* 1955, *1*, 72.

II. — ETUDE CLINIQUE

38. Cantegril E., Cantegril A., Sarda F., Carton M., Debauges F. — Un antibiotique nouveau dans le traitement de la tuberculose: la Cyclosérine (19 observations). *Toulouse Méd.* 1957, n° 1, 11.

33. Chenebault J. — Une nouvelle médication antituberculeuse: la Cyclosérine. *Maroc Méd.* 1957, n° 380, 10.

30. Creen A., Rousselin L., Duwoos H., Plagnard, Potoine et Bertrand. — Notes sur la Cyclosérine. *Arch. Méd. Chir. Normandie*, 1956, n° 63, 611.

39. Daddi, Grassi, Corda et Basilico. — Prime osservazioni sul trattamento della tuberculosi polmanore con D 4 amino 3 isossazolidone (Cyclosérine). *Giorn. It. Tbc*, 1956, n° 2, 71; in *Rev. Tuberc.* 1956, *20*, 639.

40. Epstein I.G., Nair K.G.S. and Boyd L.J. — Cyclosérine, a new antibiotic, in treatment of human pulmonary tuberculosis: a preliminary report. *Antibiot. Med.* 1955, *1*, 72.

42. Epstein I.G., Nair K.G.S. and Boyd L.J. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par des thérapeutiques associées comportant la D-Cyclosérine. 15e Conf. Vétéran Admin., St Louis, Missouri, fév. 1956. Non publié.

36. Epstein I.G., Nair K.G.S. and Boyd L.J. — The treatment of human pulmonary tuberculosis with Cyclosérine: Progress report. *Diseases of the Chest*, 1956, *29*, 241.

35. Guyotat et Rougier. — Manifestations neuro-psychiatriques au cours de traitements par la Cyclosérine. *Soc. Méd. Hôp. Lyon*, non publié, in *Lyon Méd.* 1957, *197*, 96.

26. Kendig I.V., Charen S. and Lepine L.T. — Psychological side effects induced by Cyclosérine in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am. Rev. Tuberc.*, 1956, *73*, 438.

27. Lester W. Jr., Salomon A., Reimann A.F., Shulruff E. and Berg G.S. — Cyclosérine therapy in tuberculosis in humans. *Am. Rev. Tuberc.* 1956, *74*, 121.

31. Morvan R. et Saint-Pierre. — Les résultats de la Cyclosérine. *Presse Méd.* 1957, *65*, 114.

41. Murray F.J. — A Pilot Study of Cyclosérine toxicity. *Am. Rev. Tuberc.* 1956, *74*, 196.

28. Omodei-Zorini A., Pana C., Besta B., Spina G., Mariani B. — Recherches cliniques sur les effets de la Pyrazinamide et Cyclosérine dans la tuberculose pulmonaire. IV[e] Internationaler Kongress für Erkrankungen der Thoraxorgane, American College of Chest Physicians, Köln (Deutschland), 19-23 août 1956.

34. Oury M. — La Cyclosérine. Nouvelle médication antibacillaire. *Rev. Pratic.* 1957, *7*, 327.

37. Ravina A. et Pestel M. — Traitement de la tuberculose pulmonaire par la Cyclosérine. *Presse Méd.* 1956, *64*, 1241.

32. Sivriere E., Pages S., et Jimenez-Brundelet P. — La Cyclosérine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Presse Méd.* 1957, *65*, 114.

29. Storey P.B., Duvall R.C. and Mc Lean R.L. — The conculsive effect of Cyclosérine. *Antibiotic Medecine and Clinical Therapy*, 1956, *3*, 258.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Avant-Propos 9

ETUDE BIOLOGIQUE :

Etude physico-chimique 13

La Cyclosérine 14

L'Oxamycine 15

Pharmacologie et toxicité 16

1° Absorption et excrétion 17

a) chez l'animal 17

b) chez l'homme 18

2° Toxicité 20

a) Toxicité aiguë 20

b) Toxicité chronique 21

Expérimentation sur le pouvoir antibiotique de la cyclosérine 21

1° Action de la Cyclosérine sur les germes banaux 21

2° Action de la Cyclosérine sur le bacille tuberculeux 24

A - in vitro 24

B - Sur la tuberculose expérimentale 27

Pages

ETUDE CLINIQUE :

Première catégorie : Tuberculoses pulmonaires graves ayant épuisé le bénéfice des autres antibiotiques 33

Deuxième catégorie : La Cyclosérine prend le relais des autres chimiothérapies 41

a) Tuberculoses ulcéro-cavitaires 42

b) Lésions infiltratives hétérogènes ou non.. 46

Troisième catégorie : La cyclosérine est administrée d'emblée pour une récidive ou une rechute..... 53

Quatrième catégorie : Malades du centre chirurgical .. 57

Toxicité de la Cyclosérine 62

Confrontation de nos résultats avec ceux des autres auteurs 64

CONCLUSIONS 69

BIBLIOGRAPHIE :

Etude Biologique 71

Etude Clinique 73